

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.11.2016

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 22 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 22 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 24 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 24 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 25 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms | 14 |
| Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 23 |
| Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 24 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Angriffspunkt von Palbociclib im Zellzyklus..... | 8 |
| Abbildung 2: Ansatzpunkte der antihormonellen Therapie im Mammakarzinom. | 11 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------|---|
| AI | Aromatase-Inhibitor |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CDK | Cyclin-abhängige Kinase |
| CycA/B/C/D/E | Cycline Typ A/B/C/D/E |
| CYP | Cytochrom |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| E2F | Transkriptionsfaktor E2F |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| ER | Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor) |
| EU | Europäische Union |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| G1-Phase | Gap 1 Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA Synthese) |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormon |
| HDPE | Hochdichte Polyethylen (High Density Polyethylen) |
| HER2 | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HER2- | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 negativ |
| HR | Hormonrezeptor |
| HR+ | Hormonrezeptor positiv |
| KOF | Körperoberfläche |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| LHRH | Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon |
| MYK | MYK-Gen, abgeleitet von Myelocytomatose“, ein Protoonkogen |
| p21 ^{CIP1} | Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A) |
| p27 ^{KIP1} | Cyclin-abhängige Kinase Inhibitor 1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) |
| PR | Progesteronrezeptor |
| PZN | Pharmazentralnummer |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RB | Retinoblastom |
| S-Phase | Synthese Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|----------------------------|
| Wirkstoff: | Palbociclib |
| Handelsname: | IBRANCE[®] |
| ATC-Code: | L01XE33 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------|----------------------------------|
| 11670057 | EU/1/16/1147/001 | 75 mg | 21 Hartkapseln Blisterpackung |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/16/1147/002 | 75 mg | 21 Hartkapseln HDPE-Flasche |
| 11670086 | EU/1/16/1147/003 | 100 mg | 21 Hartkapseln Blisterpackung |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/16/1147/004 | 100 mg | 21 Hartkapseln HDPE-Flasche |
| 11670092 | EU/1/16/1147/005 | 125 mg | 21 Hartkapseln Blisterpackung |
| In Deutschland derzeit nicht in Verkehr gebracht | EU/1/16/1147/006 | 125 mg | 21 Hartkapseln HDPE-Flasche |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Dysregulation des Zellzyklus ist eines der Schlüsselcharakteristika von Krebserkrankungen. Störungen der Zellzyklusregulation wurden für mehrere Krebsarten, u.a. für Brustkrebs, beschrieben (1, 2). Der Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus wird von phasenspezifischen Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin-dependent kinase, CDK) kontrolliert, die durch Komplexbildung mit regulatorischen Proteinen, den Cyclinen, aktiviert werden. Die frühe G1-Phase wird durch CDK4 und CDK6 kontrolliert, die durch Bindung an die D-Typ Cycline D1, D2 und D3 aktiviert werden (3-7). Der entstandene Cyclin D1-CDK4/6 Komplex phosphoryliert und inaktiviert das Retinoblastom (RB)-Protein (das Produkt des RB-Tumorsuppressor-Gens), das im aktiven Zustand Transkriptionsfaktor E2F bindet (8). Das phosphorylierte und damit inaktivierte RB gibt den Transkriptionsfaktor E2F frei, der die Expression von notwendigen Genen für den Eintritt in die S-Phase, wie Cyclin E, fördert. Die Bindung von Cyclin E an CDK2 leitet den Übergang von der G1- zur S-Phase des Zellzyklus ein (9). In gesunden Zellen wird die Aktivität von CDK4/6 durch die Verfügbarkeit der D-Cycline und durch spezifische Inhibitoren (z. B. p16) streng reguliert (7). Bei über 90% der menschlichen Tumoren finden sich Merkmale von dysregulierten Kontrollmechanismen für den Übergang von der G1- zur S-Phase (10). Gestörte Mechanismen der Proliferationskontrolle können zu einer vermehrten Zellproliferation und somit zur Tumorentstehung beitragen (Abbildung 1).

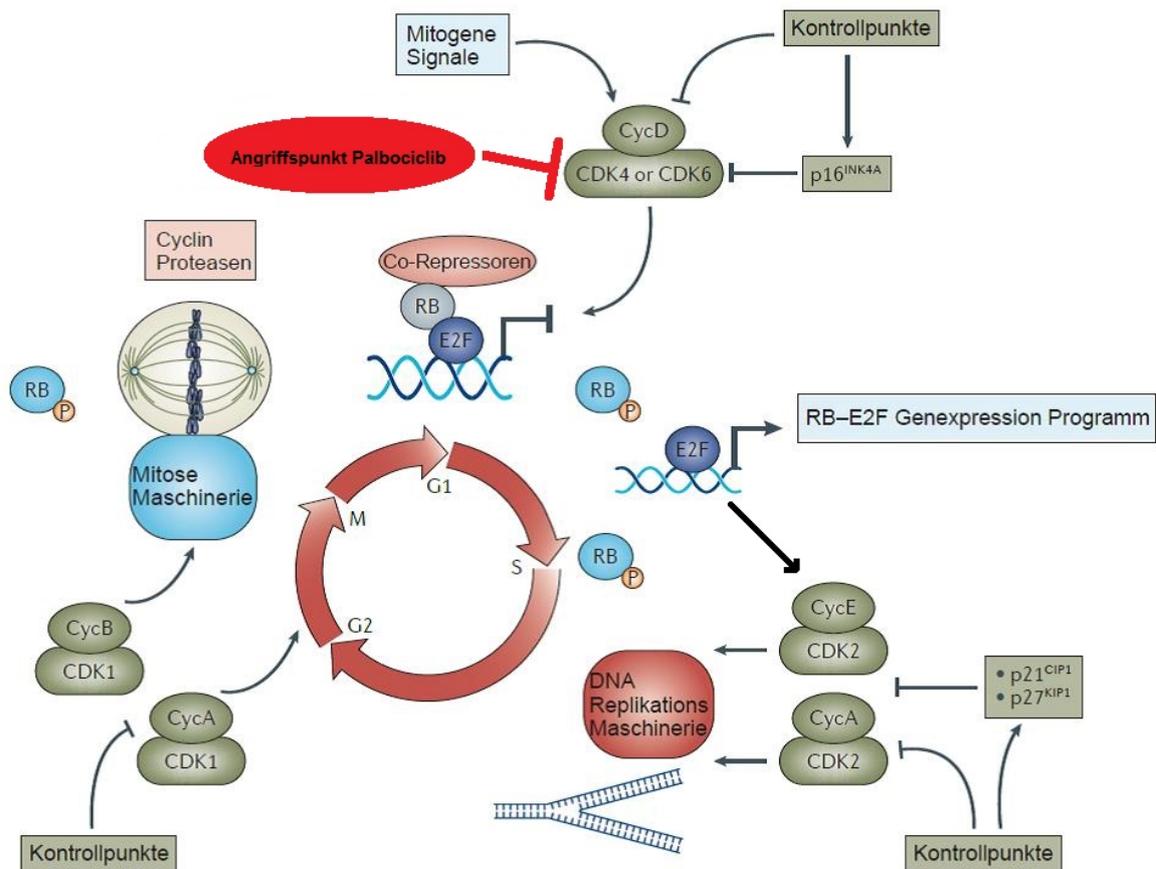


Abbildung 1: Angriffspunkt von Palbociclib im Zellzyklus.

Mitotische Signale stimulieren die Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) 4 und 6 und leiten den Zellzyklus ein. Palbociclib entfaltet seine zellzyklushemmende Wirkung durch Inhibition der CDK4 und CDK6 und, in Folge dessen, der nachgeschalteten Schritte im Zellzyklus.

Abkürzungen: CDK1: Cyclin-abhängigen Kinase 1; CDK2: Cyclin-abhängigen Kinase 2; CDK4: Cyclin-abhängigen Kinase 4; CDK6: Cyclin-abhängigen Kinase 6; CycA: A-Typ Cycline; CycB: B-Typ Cycline; CycD: D-Typ Cycline; CycE: E-Typ Cycline; DNA: Desoxyribonukleinsäure; E2F: Transkriptionsfaktor; RB: Retinoblastom-Protein

Quelle: adaptiert nach Asghar, Witkiewicz (11)

Es besteht eine enge Verbindung zwischen Östrogenwirkungen und der Regulation des G1/S-Übergangs (12). 17-beta-Östradiol bindet an den Östrogenrezeptor, der einen Liganden-abhängigen Transkriptionsfaktor darstellt. Dadurch wird die Expression von mehreren Genen induziert, u.a. von CCND1, das für Cyclin D1 codiert, und es folgen Aktivierung von CDK4/6 mit der Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins (13). Cyclin D1 und E1 sind beides direkte Transkriptionstargets von Östrogenen, werden durch dieses aktiviert und bewirken so einen Östrogen-induzierten S-Phase Eintritt (14). Zusätzlich inhibiert Östradiol die Expression der CDK-Inhibitoren, p21^{CIP1} und p27^{KIP1} (13).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

CDK4/6 Inhibitoren zeigen die höchste Effektivität in Tumoren die eine Genamplifizierung und Überexpression von Cyclin D1 aufweisen, wie beispielsweise ER+ Brustkrebs. Antiöstrogentherapie vermindert die CDK und Cyclin-Komplexierung und reduziert so die Zellproliferation (15).

IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) ist ein zielgerichtetes *small molecule* (447,534 Dalton) und ein reversibler, oral applizierbarer, hoch selektiver Inhibitor der beiden CDK4/6. Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die DNA-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase in RB-positiven Zellen, besonders in luminalen Brustkrebszellen (8, 10, 13, 16). Die Mehrheit der Hormonrezeptor (HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativen Mammakarzinome sind RB-positiv (17). Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Palbociclib sowohl den Wachstumsstillstand als auch potentielle sekundäre zytoreduktive Effekte bewirkt. Palbociclib ist auch in Zellen mit Resistenz auf eine endokrine Therapie wirksam und wirkt synergistisch mit einer antiöstrogenen Therapie (16).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

HR-positiver, d.h. Östrogen-Rezeptor (ER)- und/oder Progesteron-Rezeptor (PR)-positiver, Brustkrebs ohne Überexpression von HER2 (HER2-negativ) ist der häufigste Brustkrebs-Subtyp. Weltweit weisen etwa 70-80% einen positiven ER- und/oder PR-Status auf (18). Das lokal fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinom des Anwendungsgebietes, gekennzeichnet durch den HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus, ist durch seine Hormonrezeptorsensitivität für eine endokrine Therapie zugänglich.

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und Behandlungsstandard (19-23). Bis zu 50% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen jedoch initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz (24-30). Es gibt eine Reihe von möglichen Mechanismen, welche zu einer endokrinen Resistenzentwicklung führen können (31): die Mutationen des Östrogenrezeptors, Veränderungen des Östrogenrezeptor-Transkriptionskomplexes, Interaktionen zwischen Rezeptor-Tyrosinkinase-Signalwegen und dem Östrogenrezeptor-Signalweg, Veränderungen von Zellzyklusregulatoren oder Veränderungen des Tumormikroenvironments. Auch die Aktivierung von Wachstumssignalen, die zu einer ligandenunabhängigen Stimulation des HR

führen, sind Promotoren der Entwicklung einer Resistenz gegen eine endokrine Therapie (31). Die HR-Signaltransduktion ist sehr komplex und es gibt viele potenzielle Alternativpfade, die momentan erst identifiziert werden. Beispielsweise inhibiert die Überexpression von MYK die Expression des CDK-Inhibitors p21, und fördert damit die Bildung von Cyclin E1-CDK2-Komplexen. Dies kann eine Ursache für eine Tamoxifen-Resistenz sein, wie in Brustkrebszelllinien und bei Patientinnen mit Brustkrebs gezeigt werden konnte (13).

Bei prä- und perimenopausalen Frauen wird eine Suppression der ovariellen Funktion und eine gleichzeitige endokrine Therapie in Anlehnung an postmenopausale Behandlungsrichtlinien empfohlen (21-23, 32). Therapie der Wahl ist demnach bei der prämenopausalen Patientin die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-Analoge, Ovarektomie oder in seltenen Fällen die Radiomenolyse, in Kombination mit Tamoxifen oder Fulvestrant (33). Nach ovarialer Suppression wird eine endokrine Therapie entsprechend der Therapie postmenopausaler Patientinnen empfohlen (34). Bei der postmenopausalen Patientin sind steroidale oder nicht-steroidale Aromatase-Inhibitoren die Therapie der Wahl alternativ auch Tamoxifen (22, 23). Bei Ansprechen auf eine endokrine Therapie wird diese bis zur Progression beibehalten. Bei Progression oder Nicht-Ansprechen sollten zunächst alle alternativen endokrinen Substanzen eingesetzt werden und eine Umstellung auf eine zytostatische Therapie erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen erfolgen (23, 32, 35). Als Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung wird auch Fulvestrant (ATC-Code L02BA) empfohlen (36). Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen (32). Die Remissionsraten bei Patientinnen, die mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, liegen bei etwa 30-40% (36). Die mediane Überlebenszeit von Patientinnen im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium liegt bei 3-5 Jahren und die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 25%. Die Dauer der Krankheitskontrolle unter einer endokrinen Erstlinientherapie beträgt ca. 9-15 Monate und verkürzt sich in folgenden Therapielinien weiter (37-44).

Für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom ist eine Reihe von Substanzen zugelassen. Im Folgenden werden die verschiedenen Substanzklassen strukturiert nach ihrem ATC-Code, präsentiert. Alle für die Therapie von lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs zugelassenen Substanzen sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst.

Medikamente und Wirkmechanismen der endokrinen Therapie

Östrogenrezeptor-Antagonisten (ATC-Code L02BA) und Aromatase-Inhibitoren (ATC-Code L02BG)

Zur Anwendung einer endokrinen Therapie mit Östrogenrezeptor-Antagonisten im HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stadium stehen derzeit Tamoxifen und Fulvestrant zur Verfügung (Tabelle 2-3). Für Toremifen wurde im April 2014 der Vertrieb eingestellt, das Arzneimittel ist deswegen nicht mehr verfügbar.

Die folgende Abbildung gibt einen vereinfachten Überblick über die Ansatzpunkte der hormonellen Therapie des Mammakarzinoms.

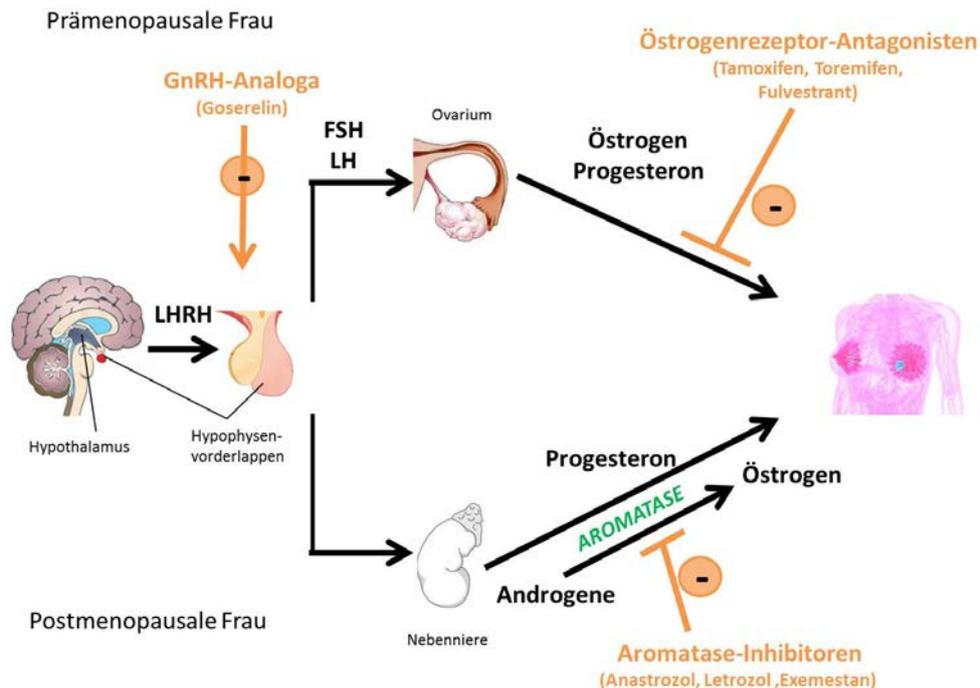


Abbildung 2: Ansatzpunkte der antihormonellen Therapie im Mammakarzinom.

Die Nebennieren tragen ungefähr zu 35% zur Produktion der weiblichen Hormone in der Prämenopause und zu fast 50% in der Postmenopause bei.

Abkürzungen: FSH: follikelstimulierendes Hormon; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der eine kompetitive Hemmung von Östrogenrezeptoren sowie eine Stimulation von Progesteronrezeptoren bewirkt. Östrogen-regulierte Gene (z.B. Wachstumsfaktoren und Promotoren der Angiogenese) werden gehemmt und zudem gibt es Hinweise auf eine direkte Wirkung auf die Induktion der Apoptose (40). Auf molekularer Ebene werden Zellzyklus-Arrest in der G1-Phase und Apoptose auf die reduzierte Expression der Cycline D und B, sowie eine erhöhte Expression des CDK-Inhibitors $p21^{CIP1}$ zurückgeführt (13). Tamoxifen ist für die adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms und zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms zugelassen (45). Bei 10-15% der Patientinnen kann die

Standardbehandlung mit Tamoxifen aufgrund der geringen Aktivität des Enzyms CYP2D6 nicht ihre Wirkung entfalten. Toremifen ist strukturell mit Tamoxifen eng verwandt und kann in diesen Fällen zum Einsatz kommen, da anders als Tamoxifen Toremifen nicht über CYP2D6, sondern über CYP3A4 metabolisiert wird (46). Bei vergleichbarer antiöstrogener Wirkung zeigen Studien eine mindestens gleich hohe Effektivität der beiden Substanzen (47). Für Toremifen wurde im April 2014 der Vertrieb eingestellt, das Arzneimittel ist aktuell in der Lauer-Taxe nicht mehr gelistet. Jüngerer Entwicklung ist der Östrogenrezeptor-Antagonist Fulvestrant (48), welcher eine noch höhere Rezeptor-Affinität als Tamoxifen aufweist (40). Auch er besetzt die Östrogenrezeptoren der Krebszelle, schaltet sie aber durch die starke Bindung vollständig aus, während bei Tamoxifen eine Restaktivität bestehen bleibt. Durch den beschleunigten Abbau des Rezeptor-Antagonist-Komplexes kommt es zu einer Downregulation des Rezeptors (40). Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Östrogenrezeptor-Antagonisten sind verhältnismäßig gering und vergleichsweise selten und umfassen u.a. Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Wasserretention, Hitzewallungen, Pruritus vulvae, Vaginalblutungen und Thrombozytopenien (40).

Zur Anwendung einer antihormonellen Therapie mit Aromatase-Inhibitoren (AI) im HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium stehen derzeit Anastrozol und Letrozol (nicht-steroidale AIs) sowie Exemestan (steroidaler AI) zur Verfügung (49-51) (Tabelle 2-3).

Aromatase-Inhibitoren hemmen die Aktivität des Enzyms Aromatase und blockieren damit die Bildung von Östrogenen im extragonadalen Gewebe, z.B. Fettgewebe (52). Das Tumorstadium wird dadurch gehemmt (53). Die Östrogenbildung in den Eierstöcken wird jedoch durch die Aromatase-Inhibitoren nicht unterbunden, welche daher nur für die Therapie postmenopausaler Frauen geeignet sind. Im Gegensatz zur reversiblen Aromatase-Hemmung durch die nicht-steroidalen AIs führen die steroidalen AIs zu einer irreversiblen Hemmung (40). Die häufigsten Nebenwirkungen der Aromatase-Inhibitoren sind Myalgien und Arthralgien, sowie eine Verringerung der Knochendichte (Osteoporose) (32).

GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analoga (ATC-Code L02AE)

Zur Anwendung einer endokrinen Therapie mit GnRH-Analoga im HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium stehen derzeit Leuprorelin und Goserelin zur Verfügung (54, 55) (Tabelle 2-3).

Das vom Hypothalamus produzierte, körpereigene Hormon GnRH hat wichtige Aufgaben bei der Steuerung des weiblichen Zyklus indem es die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) und follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Hypophyse anregt, welche dann wiederum die Produktion von Östrogen in den Eierstöcken bewirken (56). Die GnRH-Analoga, belegen die Rezeptoren an der Hypophyse, lösen aber keine Östrogenausschüttung aus (57). Durch die Dauerstimulation werden zudem die Rezeptoren an der Hypophyse abgebaut. Als Folge kommt die körpereigene Östrogenproduktion zum Erliegen. GnRH-Analoga sind für prämenopausale Patientinnen zugelassen und werden in der adjuvanten und der palliativen Therapie eingesetzt, meist in Kombination mit Tamoxifen (58). Durch die

Unterbrechung der Östrogenproduktion in den Eierstöcken wird eine künstliche Menopause hervorgerufen. Typische Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, trockene Scheidenschleimhaut gehören demnach zu den häufigsten Nebenwirkungen. Dauerhafte Behandlungen können sich auch ungünstig auf die Knochendichte auswirken (59).

Medikamente und Wirkmechanismen der Chemotherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt und es besteht keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung (60). Aus Gründen der Vollständigkeit werden jedoch die derzeit zugelassenen Chemotherapeutika im Folgenden mit dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--------------|---|--|--------|
| L | ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL | | |
| L01 | Antineoplastische Mittel | | |
| <i>L01A</i> | <i>Alkylierende Mittel</i> | | |
| <u>L01AA</u> | <u>Stickstofflost-Analoga</u> | | |
| L01AA01 | Cyclophosphamid | „Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.“ (Stand: Januar 2015) | (61) |
| L01AA06 | Ifosfamid | „Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.“ (Stand: Januar 2015) | (62) |
| <i>L01B</i> | <i>Antimetabolite</i> | | |
| <u>L01BA</u> | <u>Folsäure-Analoga</u> | | |
| L01BA01 | Methotrexat | „Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m ² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100 – 1.000 mg/m ² KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <u>Mammakarzinome</u> – in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.“ (Stand: Oktober 2014) | (63) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--------------|---|---|--------|
| <u>L01BC</u> | <u>Pyrimidin-Analoga</u> | | |
| L01BC02 | 5-Fluorouracil | „– fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“ (Stand: Februar 2014) | (64) |
| <i>L01C</i> | <i>Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel</i> | | |
| <u>L01CA</u> | <u>Vinka-Alkaloide und Analoga</u> | | |
| L01CA02 | Vincristin | „Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, kleinzelligem Bronchiakarzinom“ (Stand: November 2014) | (65) |
| <u>L01CD</u> | <u>Taxane</u> | | |
| L01CD01 | Paclitaxel | “Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist BENDATAX indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit BENDATAX sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. BENDATAX ist zur First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, bei denen eine Anthrazyklin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab, bei Patientinnen, die den humanen, epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – | (66) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|----------|-----------|--|--------|
| | | <p>mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist BENDATAX für die Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder nicht angezeigt ist.</p> <p>(Stand: Februar 2013)</p> | |
| L01CD02 | Docetaxel | <p>„TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Die TAXOTERE-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p> <p>TAXOTERE ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten</p> | (67) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--------------|--|---|--------|
| | | haben.“ (Stand: Mai 2016) | |
| <u>L01D</u> | <i>Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen</i> | | |
| <u>L01DB</u> | <u>Anthracycline und verwandte Substanzen</u> | | |
| L01DB01 | Doxorubicin | „– Mammakarzinom“ Doxorubicin wird häufig in der Kombinations- Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet. (Stand: Mai 2016) | (68) |
| | Pegliposomales Doxorubicin | „Caelyx® ist indiziert: – Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.“ (Stand: April 2015) | (69) |
| | Liposomales Doxorubicin | „Myocet®: in Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.“ (Stand: Januar 2015) | (70) |
| L01DB03 | Epirubicin | „– Mammakarzinom“ (Stand: März 2016) | (71) |
| L01DB07 | Mitoxantron | „– Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom“ (Stand: Januar 2015) | (72) |
| <u>L01DC</u> | <u>Andere zytotoxische Antibiotika</u> | | |
| L01DC03 | Mitomycin | „Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: –Mammakarzinom.“ (Stand: Augst 2015) | (73) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--------------|--|---|--------|
| <i>L01X</i> | <i>Andere Antineoplastische Mittel</i> | | |
| <u>L01XC</u> | <u>Monoklonale Antikörper</u> | | |
| L01XC07 | Bevacizumab | <p>„Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet.</p> <p>Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.“</p> <p>(Stand: Juni 2016)</p> | (74) |
| <u>L01XE</u> | <u>Proteinkinase-Inhibitoren</u> | | |
| L01XE10 | Everolimus | <p>„Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom – Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.“</p> <p>(Stand: Mai 2016)</p> | (75) |
| L02 | Endokrine Therapie | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--------------|--|--|--------|
| L02A | <i>Hormone und verwandte Mittel</i> | | |
| <u>L02AE</u> | <u>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga</u> | | |
| L02AE02 | Leuprorelin | „Enantone-Gyn Monats-Depot wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet: [...] – Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ (Stand: März 2016) | (55) |
| L02AE03 | Goserelin | „Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“ (Stand: April 2015) | (54) |
| <u>L02AB</u> | <u>Gestagene</u> | | |
| L02AB01 | Megesterolacetat | „MEGESTAT ist angezeigt: – zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern.“ (Stand: Oktober 2013) | (76) |
| L02AB02 | Medroxyprogesteronacetat | „Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - metastasierendes Mammakarzinom“ (Stand: Juli 2015) | (77) |
| L02B | <i>Hormonantagonisten und verwandte Mittel</i> | | |
| <u>L02BA</u> | <u>Östrogenrezeptor-Antagonisten</u> | | |
| L02BA01 | Tamoxifen | „– Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. – Metastasierendes Mammakarzinom.“ | (45) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--------------|------------------------------|--|--------|
| | | (Stand: August 2015) | |
| L02BA02 | Toremifen | „First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.“ (Stand: März 2009) | (78) |
| L02BA03 | Fulvestrant | „Faslodex ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen.“ (Stand: Juni 2015) | (48) |
| <u>L02BG</u> | <u>Aromatase-Inhibitoren</u> | | |
| L02BG03 | Anastrozol | „Arimidex ist angezeigt für die: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.“ (Stand: September 2014) | (49) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|----------|-----------|--|--------|
| L02BG06 | Exemestan | <p>„Aromasin ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen.</p> <p>Aromasin ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.</p> <p>(Stand: Juni 2016)</p> | (51) |
| L02BG04 | Letrozol | <p>„– Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom.</p> <p>– Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.</p> <p>– First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.</p> <p>– Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.</p> <p>– Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit</p> | (50) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| ATC-Code | Wirkstoff | Zulassung im Anwendungsgebiet | Quelle |
|--|-----------|--|--------|
| | | <p>hormonrezeptorpositivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.</p> <p>Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.“</p> <p>(Stand: August 2016)</p> | |
| <p>Abkürzungen: AC: Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Therapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KOF: Körperoberfläche</p> | | | |

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. | nein | 09.11.2016 | A |
| IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2) negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1) ^b . Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. | nein | 09.11.2016 | B |
| <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „(...) Die Wirksamkeit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant plus Placebo wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppen-Studie bei Frauen mit HR positivem, HER2 negativem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet ist, oder metastasiertem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausenstatus untersucht, deren Erkrankung nach einer vorausgehenden endokrinen Therapie im Rahmen der (neo-) adjuvanten oder metastasierten Behandlung fortschritt. (...)“</p> <p>HR: Hormonrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</p> | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation von Palbociclib zugrunde (79). Die Erteilung der Zulassung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates erfolgte am 09.11.2016 (80).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der Pfizer Pharma GmbH.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Palbociclib und der Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert. Der Zulassungsstatus wurde der Fachinformation des genannten Wirkstoffes entnommen oder der EMA Datenbank (siehe Quellenangabe beim entsprechenden Wirkstoff).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- (1) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- (2) Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.
- (3) Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-7.
- (4) Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & development*. 1999;13(12):1501-12.
- (5) van den Heuvel S, Harlow E. Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. *Science*. 1993;262(5142):2050-4.
- (6) Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81(3):323-30.
- (7) Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer discovery*. 2016;6(4):353–67. Epub 2015/12/15.
- (8) Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast cancer research : BCR*. 2016;18(1):17. Epub 2016/02/10.
- (9) Massagué J. G1 cell-cycle control and cancer. *Nature*. 2004;432(7015):298-306.
- (10) Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular cancer therapeutics*. 2004;3(11):1427-38.
- (11) Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature reviews Drug discovery*. 2015;14(2):130-46.
- (12) Butt AJ, McNeil CM, Musgrove EA, Sutherland RL. Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: the potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E. *Endocrine-related cancer*. 2005;12 Suppl 1:S47-59.
- (13) Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of

- Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(29):3307-29. Epub 2014/09/04.
- (14) Prall OW, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. Estrogen-induced activation of Cdk4 and Cdk2 during G1-S phase progression is accompanied by increased cyclin D1 expression and decreased cyclin-dependent kinase inhibitor association with cyclin E-Cdk2. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(16):10882-94.
- (15) Cadoo KA, Gucalp A, Traina TA. Palbociclib: an evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2014;6:123-33. Epub 2014/09/02.
- (16) Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11(5):R77.
- (17) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74. Epub 2001/09/13.
- (18) Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5). Epub 2014/04/30.
- (19) AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S-3 LL. Kurzversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Kurzversion 3.0. 2012.
- (20) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
- (21) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
- (22) Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25:1871–88.
- (23) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2016.
- (24) Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2005;12:721–47.
- (25) Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British Journal of Cancer*. 1996;74:1227-36.
- (26) Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer—are signal transduction inhibitors the answer? *Breast cancer research and treatment*. 2008;108:307-17.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (27) Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*. 2010;29(28):4018-32. Epub 2010/05/18.
- (28) Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(3):333-45. Epub 2011/03/04.
- (29) Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-38. Epub 2016/03/28.
- (30) Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(4):C19-24. Epub 2011/05/27.
- (31) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. Epub 1987/01/09.
- (32) AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
- (33) Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16. Epub 2014/07/22.
- (34) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2.2016). 2016.
- (35) Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *SpringerPlus*. 2014;3:535. Epub 2014/10/04.
- (36) Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS medicine*. 2010;7(5):e1000279. Epub 2010/06/04.
- (37) Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
- (38) Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
- (39) Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´on R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.

- (40) Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:4883-90.
- (41) Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
- (42) Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(5):435-44.
- (43) Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
- (44) Johnston S, Pippen J, Jr., Pivrot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46. Epub 2009/09/30.
- (45) Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® (Tamoxifen) 20 mg Filmtabletten. Stand: August 2015.
- (46) Watanabe M, Watanabe N, Maruyama S, Kawashiro T. Comparative metabolic study between two selective estrogen receptor modulators, toremifene and tamoxifen, in human liver microsomes. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2015;30(5):325-33. Epub 2015/10/02.
- (47) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7. Epub 2010/05/26.
- (48) Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® (Fulvestrant) 250 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2016.
- (49) Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Arimidex® (Anastrozol) 1 mg Filmtabletten. Stand: September 2014.
- (50) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® (Letrozol) 2,5 mg Filmtabletten. Stand: August 2016.
- (51) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin® (Exemestan) 25 mg Tabletten. Stand: Juni 2016.
- (52) Brodie A. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002;13(2):61-5. Epub 2002/02/21.
- (53) Dixon JM. Exemestane and aromatase inhibitors in the management of advanced breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2004;5(2):307-16. Epub 2004/03/05.
- (54) Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® (Goserelin) 3,6 mg Implantat. Stand: April 2015.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (55) Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn (Leuprorelin) Monats-Depot 3,75 mg - Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: März 2016.
- (56) Rody A, Loibl S, von Minckwitz G, Kaufmann M. Use of goserelin in the treatment of breast cancer. Expert review of anticancer therapy. 2005;5(4):591-604. Epub 2005/08/23.
- (57) Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. Journal of human reproductive sciences. 2014;7(3):170-4. Epub 2014/11/15.
- (58) Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(2):343-53. Epub 2001/02/24.
- (59) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Sexualhormone und davon abgeleitete Pharmaka. In: Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie 10. Auflage Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013.
- (60) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-148 Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. 2016.
- (61) Baxter Oncology. Fachinformation Endoxan® (Cyclophosphamid). Stand: Januar 2015.
- (62) Baxter Oncology. Fachinformation Holoxan® (Ifosfamid). Stand: Januar 2015.
- (63) Teva GmbH. Fachinformation Methotrexat-GRY® 5 mg/2 ml / 50 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: März 2016.
- (64) Teva GmbH. Fachinformation Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2014.
- (65) Teva GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung. Stand: März 2016.
- (66) Bendalis GmbH. Fachinformation Bendatax® (Paclitaxel) 6mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2013.
- (67) Sanofi-Aventis. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.
- (68) Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2016.
- (69) Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2015.
- (70) Teva GmbH. Fachinformation Myocet® (Doxorubicin) 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion, Stand: Januar 2015.
- (71) Ribosepharm. Fachinformation Riboepi® (Epirubicin) 2mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2016.
- (72) Baxter Oncology. Fachinformation Onkotrone® (Mitoxantron) 2mg/ml Injektionslösung. Stand: Januar 2015.
- (73) APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Fachinformation Urocin® (Mitomycin) 20 mg Pulver. Stand: August 2015.
- (74) Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (75) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor® (Everolimus) 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Tabletten. Stand: Mai 2016.
- (76) Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation Megestat® (Megestrol) 160 mg Tabletten. Stand: Oktober 2013.
- (77) Hexal AG. Fachinformation MPA Hexal (Medroxyprogesteron) 250 mg oder 500 mg Tabletten. Stand: Juli 2015.
- (78) Baxter Oncology. Fachinformation Fareston® (Toremifen) 60 mg Tabletten. Stand: März 2009.
- (79) Pfizer Limited. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.
- (80) Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 9.11.2016 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "IBRANCE - Palbociclib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2016.